ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1962 N° 2

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA GASTRO-ENTÉRITE INFECTIEUSE DU CHAT PAR LA TERRAMYCINE

THÈSE

Pour le Doctorat Vétérinaire

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en Février 1962

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

AYELA Marcel, Christophe
Né le 13 Décembre 1936 à TREZEL (Oran)

Jury
- *Président :* M. ANDRIEU, Professeur à la faculté de Médecine de Toulouse.
- *Assesseurs* M. DARRASPEN, Profr à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- *Assesseurs* M. PUGET, Profr à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
1962

AYELA (Marcel).

Essai de traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par la terramycine.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 68 pages.

Thèse Vétérinaire, Toulouse, 1962, n° 2.

AYELA (Marcel).

Essai de traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par la terramycine.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 68 pages.

Thèse Vétérinaire, Toulouse, 1962, n° 2.

AYELA (Marcel).

Essai de traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par la terramycine.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 68 pages.

Thèse Vétérinaire, Toulouse, 1962, n° 2.

AYELA (Marcel).

Essai de traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par la terramycine.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 68 pages.

Thèse Vétérinaire, Toulouse, 1962, n° 2.

ESSAI DE TRAITEMENT
DE LA
GASTRO-ENTÉRITE INFECTIEUSE
DU CHAT
PAR LA TERRAMYCINE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	**Pons.**
Professeur honoraire	**Lasserre.**

PERSONNEL ENSEIGNANT — PROFESSEURS

Physique et Chimie Biologique Pharmacie et Toxicologie Hygiène du Lait	**Godfrain.**
Anatomie descriptive — Extérieur Anatomie appliquée	**Blin.**
Physiologie et Thérapeutique Pharmacodynamie	**Le Bars.**
Histologie — Embryologie Anatomie Pathologique Inspection des Viandes	**Lombard.**
Zoologie appliquée Parasitologie externe Parasitologie interne	**Brizard.**
Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores Législation vétérinaire	**Darraspen.**
Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	**Tournut.**
Technique chirurgicale Pathologie chirurgicale	**Puget.**
Pathologie de la Reproduction Obstétrique	**Berthelon.**
Microbiologie — Immunologie Maladies contagieuses Police sanitaire	**Saurat.**
Ethnologie Hygiène Zootechnie Economie Rurale	**Pons.**
Alimentation Botanique Agronomie	**Faliu.**

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies contagieuses	**Lautié,** Agrégé.
Pathologie Médicale — Législation vétérinaire	**Lescure,** Agrégé.
Anatomie Pathologique	**Goulard.**
Pathologie Chirurgicale	**Cazieux.**
Pathologie de la Reproduction	**Royal.**
Chimie	**Milhaud.**

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	**Auvergnat.**
Droit Vétérinaire	**Linon.**
Botanique	**Morquer.**
Pisciculture	**Secondat.**
Agronomie	**Brisebois.**
Economie Rurale	**Montané de la Roque.**

ASSISTANT

Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	**Lacaze.**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1962 N° 2

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA GASTRO-ENTÉRITE INFECTIEUSE DU CHAT PAR LA TERRAMYCINE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

Pour le Doctorat Vétérinaire

Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en Février 1962

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

AYELA Marcel, Christophe

Né le 13 Décembre 1936 à TREZEL (Oran)

Jury
- *Président :* M. ANDRIEU, Professeur à la faculté de Médecine de Toulouse.
- *Assesseurs* M. DARRASPEN, Profr à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- *Assesseurs* M. PUGET. Profr à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
1962

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Trop tôt ravie à mon affection, et dont la vie de dévouement et de labeur incessant est pour moi un difficile exemple à suivre.

A MON PÈRE

Qu'il retrouve ici, avec ma reconnaissance, le témoignage de mon amour filial.

Puissé-je être digne de tous les sacrifices qu'il s'est imposés pour moi et de son admirable exemple.

A MES FRÈRES ET SŒUR

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur DARRASPEN

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse, et nous a apporté tout l'appui nécessaire à la réalisation de ce travail.
Qu'il accepte le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur PUGET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Introduction

La gastro-entérite infectieuse du chat est banale dans la région lourdaise. Comme son étiologie semble élucidée, que son diagnostic est souvent évident, que son évolution est prévisible, généralement rapide, elle constitue un matériau commode pour une thèse clinique portant sur la valeur d'un médicament.

Le médicament choisi a été la terramycine. Elle présentait une caractéristique essentielle : en plus de son action polyvalente très étendue, elle avait un nouveau champ d'action contre les affections dues aux ultra-virus. La gastro-entérite du chat, maladie à ultra-virus, doublée d'infections intestinales secondaires, méritait donc d'être traitée par ce médicament. Et l'administration par voie buccale laissait supposer une action rapide facile. De plus, elle permettait de confier aux propriétaires un médicament absorbable *per os*, leur évitant d'avoir recours à diverses reprises à la seringue du praticien.

PREMIERE PARTIE

LA GASTRO-ENTERITE INFECTIEUSE DU CHAT

I. — Définition. Épidémiologie, aire géographique

La gastro-entérite infectieuse du chat est une maladie virulente, contagieuse et inoculable, due à un virus filtrable. Elle est caractérisée cliniquement par des troubles généraux graves accompagnés de manifestations localisées au niveau du tractus gastro-intestinal.

La seule espèce atteinte est le chat, tant du point de vue clinique que du point de vue expérimental. Elle affecte surtout les animaux jeunes et entraîne leur mort dans 80 à 90 % des cas.

Selon Brion, elle fait partie d'un ensemble de maladies du chat groupées sous le nom de typhus, qui comprend outre la gastro-entérite infectieuse

la maladie du jeune âge des chats, ou *cat-distemper*, et la leucopénie infectieuse.

Elle sévit sous une forme épizootique. Extrêmement contagieuse, elle prend rapidement une allure envahissante. Après avoir été quelque temps localisée au Bassin parisien, elle a envahi toute la France et est actuellement signalée dans toutes les régions. Elle est particulièrement meurtrière dans la région lourdaise.

II. — Historique

Longtemps inconnue en France, la maladie a envahi une aire géographique de plus en plus vaste. Elle fut décelée aux Indes au début du XX^{e} siècle sous le nom de choléra asiatique. Elle envahit la Grande-Bretagne pendant la première guerre mondiale. Elle fit son apparition aux Etats-Unis et, en Europe, en France et en Italie aux environs de 1925.

Longtemps restée inconnue, la cause directe de la gastro-entérite infectieuse fut mise en évidence en 1928 par Verge et Cristoforini. Ils isolent l'ultra-virus responsable.

En 1933 et 1934, Kerk et Dalling séparaient la gastro-entérite infectieuse de la maladie du jeune âge des chats par des expériences d'immunité croisée. En 1935, Urbain met au point une méthode d'immunisation à l'aide de virus formolé.

Enfin, en 1945, A. Brion achevait l'analyse du Typhus en isolant la leucopénie infectieuse.

III. — Espèces affectées. Réceptivité

Le chat est naturellement réceptif, les autres espèces sont réfractaires.

C'est une maladie du chat jeune. Les chatons à la mamelle jouissent cependant d'une immunité transmise par la mère et renforcée par l'absorption du cholostrum. De trois mois à neuf mois, se situe la période critique où les jeunes contractent le plus facilement la maladie. De neuf mois à deux ans, elle est rare et, au-dessus de deux ans, exceptionnelle.

Le sexe ne semble pas jouer un rôle important. Toutes les races peuvent être infectées, mais il semble que les chats Persans et Siamois soient plus réceptifs que les autres.

La maladie sévit en toute saison avec toutefois une prédilection pour le printemps et l'automne. Le parasitisme intestinal semble jouer le rôle d'un facteur prédisposant.

IV. — Symptômes

L'incubation peut varier de quatre à quatorze jours.

Trois évolutions sont possibles :

1° *La forme suraiguë.*

Elle est foudroyante. Les seuls symptômes sont une prostration et une hyperthermie intense. Très rapidement, en huit à douze heures, cette pous-

sée thermique fait place à l'hypothermie, puis la mort survient. Seul, l'état typhique est constaté sans l'apparition d'aucune localisation.

2° *La forme aiguë.*

Après l'incubation, apparaît la phase des prodromes durant quelques heures. Elle est marquée de symptômes généraux alarmants. L'animal présente une adynamie totale. Il semble anxieux, stupéfait et marche avec raideur quelquefois. On a même constaté du trismus. L'abdomen est douloureux, tendu à la palpation. Très souvent, il s'écoule une bave mousseuse au niveau des commissures labiales. L'anorexie est totale. S'il y a de la polydypsie au début, par la suite l'animal refusera d'absorber la moindre quantité de liquide. Le plus souvent, la température atteint au début 40-41 degrés. Malgré cette hyperthermie, les extrémités sont froides. Le poil est terne, piqué. La peau perd toute sa souplesse. Cependant, au bout de quarante-huit heures, cette hyperthermie va régresser, l'hypothermie s'installe. On peut également assister à une hypothermie d'emblée.

La phase d'état apparaît avec les signes majeurs, au moment de la disparition de l'hyperthermie. Les vomissements incoercibles bilieux, parsemés de matières de coloration jaune ou verdâtre, d'odeur fétide, sont caractéristiques. Parfois, s'installe une diarrhée qui va du simple ramollissement des excréments à la diarrhée séreuse. Parfois, on peut observer du méléna. Consécutive aux vomis-

sements, la peau perd toute son élasticité et les plis qu'on forme en la pinçant ne reviennent pas à leur place.

La guérison spontanée est exceptionnelle. La terminaison habituelle est la mort. Si l'animal passe le cap de cinq jours, on peut espérer la guérison.

3° *La forme subaiguë.*

La forme subaiguë est plus rare. Elle est l'apanage des animaux adultes. Les symptômes sont ceux de la forme aiguë, mais ils sont atténués. L'évolution est ralentie et la maladie dure de quatre à dix jours.

Brion a signalé l'existence d'une stomatite, particulièrement d'une glossite de l'extrémité linguale. Il y a desquamation suivie d'exulcérations. On la rencontre soit à la fin de l'évolution d'une forme subuaiguë, soit sur des sujets n'ayant présenté que quelques symptômes frustes de l'affection. Il arrive même que la glossite soit le seul symptôme.

Dans tous les autres cas, la convalescence est longue, les rechutes sont fréquentes. L'animal ne retrouve son appétit qu'en quelques jours. On observe toujours une constipation et une rectite.

V. — Lésions

Les lésions de l'entérite infectieuse ont été particulièrement recherchées par notre Maître, M. le Professeur Lombard.

Selon la durée d'évolution de la maladie, il semble qu'il y ait plusieurs stades. Dans les formes

suraiguës, il peut y avoir absence de toute lésion. Dans les formes aiguës, plus fréquentes, on note une inflammation des muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle. Les lésions inflammatoires peuvent provoquer des ulcérations et des points de nécrose, au niveau des plaques de Peyer en particulier, lorsque la maladie a duré un certain temps.

Dans la majorité des cas, on observe une gastro-entérite de forme catarrhale.

Sur les poumons, on constate toujours une congestion active associée à de l'œdème ou de l'emphysème, plus rarement quelques ecchymoses.

On observe aussi des lésions secondaires qui n'ont rien de spécifique. Les ganglions, et en particulier les ganglions intestinaux, sont succulents et œdémateux, hypertrophiés.

Les viscères présentent des signes de congestion et d'hypertrophie, la rate et le foie en particulier. Ce sont là des lésions banales qui peuvent être en rapport avec les lésions principales.

Mais le fait que dans les cas d'évolutions suraiguës ces lésions sont absentes, laisse supposer qu'elles sont uniquement le fait de l'action des germes d'infection secondaire.

VI. — Pronostic

Il est très grave. 80 à 100 % des animaux abandonnés à eux-mêmes ou sans soin meurent.

Dans les cas suraigus, il n'y a pas de guérison.

Seuls, les animaux âgés, atteints de formes sub-

aiguës, présentent une évolution plus favorable du mal.

La prostration, la déshydratation, l'hypothermie sont les signes de mauvais pronostic.

On peut considérer comme des signes de bon pronostic l'hyperthermie et l'élasticité de la peau, qui vont de pair.

VII. — Diagnostic

1) *Le diagnostic clinique*

Il est facile à poser si l'on tient compte du caractère contagieux de la maladie, de l'âge des chats atteints, de l'évolution rapide et souvent mortelle et de la présence des vomissements incoercibles.

2) *Le diagnostic différentiel*

La gastro-entérite infectieuse doit se différencier d'avec :

a) Les intoxications chimiques, qui n'ont rien d'épizootique et sont souvent déterminées sur la foi des commémoratifs. Si, dans les deux cas, on observe des vomissements joints à une évolution rapide, les renseignements donnés par la température du malade et par l'autopsie diffèrent.

b) Les autres maladies groupées sous la dénomination commune de typhus : le diagnostic différentiel est ici plus délicat. Ces maladies ont des caractères communs. Ce sont des maladies à évolution rapide et souvent mortelle, atteignant plus

souvent le tube digestif des jeunes chats, dues à des ultra-virus.

On y distingue la maladie des jeunes chats, ou *Cat-Distemper*, la laryngo-entérite infectieuse, la leucopénie infectieuse et la gastro-entérite infectieuse.

— La maladie du jeune chat :

Elle est assez semblable à la maladie de Carré du chien. Elle est caractérisée par la coexistence de symptômes oculaires, respiratoires et gastro-intestinaux. En outre, on note toujours l'apparition d'une diarrhée. La mortalité est moindre et, de plus, elle est tenue pour rarissime par Brion.

— La laryngo-entérite infectieuse :

Elle est caractérisée par ses localisations laryngo-pharyngées sous l'aspect de plaies aphtiformes. L'ingestion de produits purulents peut provoquer vomissements et diarrhée, mais la sensibilité gutturale permet la différenciation.

— La leucopénie infectieuse :

Elle simule la gastro-entérite infectieuse. Cependant, on note une prostration plus intense et des signes digestifs discrets ou nuls.

Un étalement sanguin révèle une chute des polynucléaires neurophiles, puis des monocytes et des lymphocytes : seuls, les polynucléaires éosinophiles persistent intégralement. Le diagnostic est établi quand le chiffre des globules blancs est inférieur à 3 000, au lieu de 9 à 20 000 qui constituent la normale.

VIII. — Étio-pathogénie

1) *L'agent microbien*

L'existence d'un virus filtrable a été confirmé par toutes les recherches. Ce virus filtre au travers des bougies Berkfeld et Chamberland L 3. L'ultra-virus existe précocement au niveau du sang, d'où il résulte une virulence précoce des divers parenchymes, des sécrétions et excrétions. C'est ainsi qu'on l'a mis en évidence dans la rate, le foie, les reins, le cerveau, la moelle, l'estomac, l'intestin.

Les ganglions peuvent être virulents, ainsi que la salive, l'urine, les excréments. Ces matières virulentes, injectées à des jeunes chats, reproduisent la maladie. L'infection est réalisée par voie sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse, intracérébrale.

Dans les conditions naturelles, ce sont les voies digestives et respiratoires qui permettent la pénétration du virus. La contagion est le plus souvent directe, mais elle peut s'opérer de façon indirecte à la faveur d'aliments souillés ou du séjour dans des locaux contaminés.

La résistance du virus est faible. Il est très sensible à la chaleur. Une rate virulente ne l'est plus après chauffage à 56 degrés pendant une demi-heure, une minute à 100 degrés, deux jours à 37 degrés. Il est également sensible à la putréfaction et à la dessiccation.

Mais la caractéristique essentielle de la gastro-entérite infectieuse et de nombreuses autres af-

fections à virus des carnivores, est la coexistence rapide, au niveau du tractus digestif, d'une multitude de saprophytes brusquement devenus virulents à la suite de l'affaiblissement du terrain. Les colibacilles et paracolibacilles, les paratyphiques et pasteurellas, staphylocoques et streptocoques acquièrent de la sorte une brusque pathogénéité. Il ne semble pas que ces germes puissent à eux seuls déclencher la maladie, mais ils sont certainement responsables des redoutables complications qui entraîneront la mort du malade. C'est pourquoi l'action thérapeutique devra être dirigée contre eux.

2) *L'aspect humoral*

L'aspect humoral de l'affection ne doit pas être négligé car son étude conduit à des applications thérapeutiques intéressantes.

Un animal atteint de gastro-entérite aiguë est déshydraté, sa peau a perdu toute élasticité.

Cette déshydratation est due aux vomissements incoercibles et, d'une façon moindre, à la diarrhée, qui épuisent l'organisme en réserve plasmatique de chlorure de sodium. Or les électrolytes contenus dans le plasma, et en particulier le chlorure de sodium, jouent un rôle fondamental dans le maintien de la pression osmotique de ce plasma. Pour maintenir cet équilibre osmotique, l'organisme réagit de deux façons :

— Par la diminution du volume du plasma, qui porte d'abord sur le plasma interstitiel puis sur le plasma sanguin,

— Et par l'hyperazotémie, les polypeptides sanguins et l'urée se chargeant du rôle osmotique du chlorure de sodium défaillant.

Ainsi s'expliquent, d'une part la déshydratation du conjonctif sous-cutané, signant la diminution du volume du plasma interstitiel et d'autre part l'hypothermie, la prostration, l'évolution rapide vers la mort en rapport avec l'azotémie. Ces deux phénomènes compensateurs ont des conséquences fâcheuses. Du fait de l'hyperazotémie, se réalise l'attaque de l'émonctoire reinal. Le rein lésé n'excrète plus les substances toxiques qui s'accumulent dans l'organisme. Ces substances consomment la ruine de l'émonctoire reinal. Le cercle vicieux de l'auto-intoxication est fermé.

Il est évident que si dans ce combat l'organisme joue perdant, ceci est dû à la déshydratation. A partir du moment où les produits toxiques exogènes ou endogènes ne sont plus dilués suffisamment pour pouvoir être excrétés par le rein, l'auto-intoxication est inévitable.

D'où l'importance de lutter contre cette déshydratation dans la thérapeutique de l'affection. Pour y parvenir, il faut non seulement apporter de l'eau à l'organisme, mais aussi le chlorure de sodium nécessaire à la fixation de l'eau dans les tissus.

IX. — Les traitements

Ils sont de deux ordres :

— symptomatique,
— étiologique.

1) *Symptomatique*

Le traitement des symptômes de la gastro-entérite, du fait de la gravité de la maladie et de la soudaineté de l'évolution, semble dérisoire.

Le maintien de l'animal au chaud est nécessaire pour lutter contre l'hypothermie.

On lutte contre l'état typhique par des excitants. Le sérum caféiné peut être utilisé avec profit.

La réhydratation et la rechloruration de l'organisme s'opèrent par des injections répétées de sérum salé isotonique et de sérum glucosé.

Pour diminuer la fréquence des vomissements, facteur de la déshydratation, on peut utiliser les sirops de citrate de soude. Cet antivomitif est d'ailleurs fort utilisé pour favoriser l'ingestion des divers anti-infectieux qui, sans cela, seraient immédiatement vomis.

Ce traitement symptomatique, pour illusoire qu'il soit, ne doit pas être sous-estimé. L'expérience nous a appris qu'une forme grave de gastro-entérite traitée par la terramycine seule avait une issue fatale. Il faut toujours l'associer au traitement anti-infectieux.

2) *Etiologique*

— Toute la gamme des antiseptiques généraux non spécifiques, tels que le sulfarsénol, le stovarsol, l'électrargol, le collargol, l'uroformine, le formol, le rouge congo, le trypan bleu, a été essayée : ils n'ont guère donné de résultats.

— Le bactériophage anticolibacillaire a donné de bons résultats dans les formes subaiguës et quelques succès dans les formes aiguës. Les doses varient de 10 à 20 cm^3 par jour.

— Les ferments lactiques vivants également ne donnent des résultats favorables que dans les cas à évolution relativement lente.

— Les sulfamides ont commencé à améliorer le sort des cas aigus. Dans la région parisienne, les professeurs ROBIN et CHARTON obtiennent de bons résultats avec des doses de 10 à 20 cm^3 par jour de soluseptazine. La sulfaguanidine donne également de bons résultats.

Essayés journellement et pendant plusieurs années à la clinique de médecine de l'Ecole de Toulouse, les sulfamides sont loin d'avoir tenu leur promesse et n'ont pas atténué la gravité du pronostic.

L'explication de cette divergence d'opinion réside dans le fait probable que la gastro-entérite du chat est plus grave à Toulouse qu'à Paris.

— Actuellement, les sulfamides ont cédé la place aux antibiotiques fongiques. La pénicilline, essayée par HEUSSER et KANTER, n'a pas donné de bons résultats. La streptomycine s'est avérée quasiment spécifique à la dose de 0,50 gramme par jour. Deux injections par jour de 25 centigrammes, ajoutées à deux absorptions des mêmes doses *per os*, ont donné d'excellents résultats. L'auréomycine est efficace dans le traitement de la gastro-entérite infectieuse. Mais ce n'est que dans les cas aigus typiques que la maladie est justiciable de cet antibiotique.

X. — La prophylaxie

La gastro-entérite provoque l'apparition d'une immunité durable. Un chat guéri de la gastro-entérite infectieuse ne fera pas la maladie une deuxième fois. Il y a donc apparition dans l'organisme d'anticorps, qui ont permis de fonder des espoirs sur les diverses méthodes d'immunisation.

1) *L'immunisation active.*

Elle a été mise au point par Urbain. Elle est obtenue par une injection de vaccin formolé. Un gramme de rate de l'animal mort du typhus est broyé dans 10 cm^3 d'eau physiologique. On fait agir sur le broyat une solution à 2 % de formol pendant quarante-huit heures à la température ambiante. L'injection de 2 cm^3 du vaccin deux fois à cinq jours d'intervalle provoque l'immunisation. Cependant, cette méthode s'est avérée peu concluante dans la région toulousaine.

2) *L'immunisation passive.*

Elle est réalisée par l'injection directe d'anticorps préformés sur un chat sensible au virus. Du sérum homologue prélevé sur des chats hyperimmunisés confère cette immunité, mais elle est de courte durée et onéreuse, donc très peu utilisée.

2) *L'immunisation mixte.*

Elle fut mise au point par Leasure. C'est la méthode « virus-sérum ». En même temps que 5 à

10 cm^3 de sérum, on injecte 3 à 5 cm^3 de broyat de virus pathogène vivant.

Cependant, il ne faut pas négliger la prophylaxie sanitaire. Il faut isoler les malades et désinfecter locaux et ustensiles qui ont servi à leur usage. Il faut éviter par-dessus tout les contacts directs ou indirects entre les sujets contaminés et ceux demeurés sains. Une règle absolue est également de ne pas vacciner en milieu infecté. Sur un sujet en incubation, l'évolution s'en trouverait précipitée.

DEUXIEME PARTIE

LA TERRAMYCINE

Historique

La terramycine a été découverte en 1950 par une équipe de techniciens (A. C. Finlay, G. L. Hoobby et collaborateurs) du laboratoire Chas-Pfizer après étude mycologique et recherche du pouvoir antibiotique de cent mille échantillons de terre, prélevés dans toutes les parties du globe. Elle fut isolée à partir des produits d'élaboration d'un actinomycète tellurique, le *Streptomyces rimosus*, ainsi appelé en raison de l'aspect craquelé et fissuré des cultures sur agar-agar.

La récupération des produits actifs à partir des filtrats de culture, fut effectuée par extraction à l'aide du n-butanol. Ensuite, cet extrait fut traité par de l'acide dilué et l'on obtint ainsi une concentration assez élevée, mais encore mal définie.

La purification fut poussée plus loin par REGNA et SOLOMONS qui, par neutralisation avec une solution aqueuse, obtinrent l'antibiotique à l'état cristallisé sous la forme de terramycine-base. C'est cette substance qui est utilisée en thérapeutique, soit pure, soit sous la forme de sels. Le nom de terramycine qui lui a été donné est dû en partie à sa provenance : la terre, en partie à l'actinomycète qui lui donne naissance : le *Streptomyces rimosus*.

I. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

La terramycine est une substance de couleur soufre et de goût amer. Composé cristallin amphotère, elle donne des sels cristallisés avec les acides et les bases.

La terramycine cristallisée est soluble dans l'acide chlorhydrique, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le propylène glycol et dans l'eau au taux de 0,25 milligramme par centimètre cube à 25 degrés centigrades.

Les deux sels : chlorhydrate et sel sodique sont largement solubles dans l'eau et les solvants organiques. Par contre, la terramycine est insoluble dans l'éther et l'essence minérale.

Son point de fusion est de 185 degrés centigrades.

L'indice de réfraction est : 1,634 $\pm$ 0,004 en solution à 1 % dans l'acide chlorhydrique décinormal, 1,646 $\pm$ 0,004 dans une solution de soude décinormale.

La terramycine est parmi les antibiotiques l'un des plus stables. A l'état sec, la stabilité est entière pendant deux ans au moins, à la température ambiante. En solution aqueuse, le chlorhydrate de terramycine est stable pendant un mois à 5 degrés centigrades pour un pH positif compris entre 3 et 9. Il n'y a pas de perte appréciable d'activité entre 5 degrés et 25 degrés centigrades pendant au minimum trente jours pour un pH positif compris entre 1 et 2,5.

Les solutions alcalines, par contre, ne gardent leur efficacité que pendant quelques jours à zéro degré centigrade, elles se détériorent ensuite, prennent une teinte jaunâtre et forment un sédiment.

En présence de sérum ou de tout autre milieu biologique, la terramycine, contrairement à d'autres antibiotiques, reste stable pendant plusieurs jours.

II. — Composition chimique

Le poids moléculaire, déterminé par la base anhydre en solution dans le méthanol, est d'environ 440.

Réalisée par Regna et Solomons, l'analyse centésimale donne la constitution chimique suivante :

C = 53,5
H = 5,91
N = 5,64
O = 35,4

L'étude des produits obtenus par la dégradation alcaline et acide de la terramycine et les résultats de l'analyse centésimale, ont permis d'établir la formule développée de la terramycine.

Selon Brunings, Hochstein, Pasternak, Regna, Wagner, Balley, Gordon et Woodward, cette formule est la suivante :

$$C^{22}\ H^{26}\ N^{2}\ O^{9}$$

C'est la 4,8 dikéto 1 diméthylamino — 2, 5, 6, 10, 15, 17, hexahydroxy — 15 méthyl — 1, 4, 5, 8, 15, 16, 17, 18, octahydro — 3 — naphtacénécarboxamide ou oxytétracycline.

Cette formule appelle plusieurs remarques :

— Absence de soufre, phosphore et halogènes.

— Proportion élevée d'oxygène.

— Absence de radicaux chimiques connus pour provoquer des réactions toxiques.

— Isomorphisme des chlorhydrates de terramycine et d'auréomycine :

Dunitz, Robertson et Léonard d'une part, Pepinsky et Watanabe d'autre part, s'appuient sur les résultats des investigations en rayons X (diffraction) pour admettre l'existence d'une symétrie constitutionnelle entre la terramycine et l'auréomycine. Ces deux antibiotiques ne différeraient, en effet, l'un de l'autre, que par le remplacement dans la molécule de terramycine d'un H par le Cl et d'un OH par un H.

III. — Propriétés biologiques

1) *Absorption.*

Administrée par la voie orale, la terramycine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une dose unique est décelable dans le

sérum sanguin une demi-heure après l'administration. Chez l'homme, après injection d'une dose unique de 2 grammes, la concentration sanguine est appréciable au bout de deux heures, maxima au bout de quatre heures, encore appréciable au bout de dix à douze heures.

L'augmentation des doses entraîne une tendance à l'augmentation des concentrations sériques, ceci surtout pour des doses allant de 0,50 gramme à 1 gramme. Mais pour des doses variant entre 1,5 gramme et 2 grammes, les concentrations sériques moyennes restent à peu près les mêmes.

L'administration de la terramycine en doses fractionnées (en particulier quatre doses à six heures d'intervalle) entraîne une augmentation rapide de la concentration sérique, lorsque les doses sont de 0,25 g à 0,75 g toutes les six heures. Aux doses plus élevées, il y a tendance à la stabilisation. La formule amphotère de la terramycine, beaucoup moins soluble que les sels, est absorbée beaucoup plus lentement. Cette propriété est considérée comme un avantage possible pour le traitement de certaines infections gastro-intestinales.

On peut conclure de ces différentes constatations :

1° A l'inutilité de donner des doses trop élevées, les doses *per os* donnant le meilleur rendement étant comprises, chez l'homme, entre 0,25 g et 0,50 g toutes les six heures.

2° A l'inutilité de multiplier les prises plus de quatre fois par jour, et ceci aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Par voie intra-

musculaire, l'absorption de la terramycine à partir du point d'injection est rapide et le taux sanguin actif rapidement atteint. Chez le chien, l'injection intramusculaire de terramycine permet de déceler l'antibiotique dans le sérum après trente minutes et pendant vingt-quatre heures.

2) *Diffusion dans l'organisme.*

La terramycine diffuse très rapidement dans les tissus et liquides organiques. WELCH fait ingérer 0,5 g/kg de terramycine à un lapin. Il sacrifie l'animal à la quatrième heure et procède à la recherche de l'antibiotique. Celui-ci est décelé dans tout l'organisme : cerveau, peau, foie, rein, poumon, rate, sérum, urine, fèces, bile, etc. Le foie joue un rôle de concentration et la bile peut contenir quatre à cinq fois plus de principe actif que le sérum sanguin. Des quantités efficaces se retrouvent également dans le liquide pleural et le liquide synovial. La terramycine traverse la barrière placentaire et gagne la circulation fœtale. Elle passe difficilement dans le liquide céphalo-rachidien, et cependant des résultats favorables ont été observés en clinique dans le traitement de la méningite à pneumocoque (JANBON et BERTRAND).

3) *Elimination.*

Une grosse quantité de terramycine est excrétée sous une forme biologique active par l'urine. 10 à 15 % de la dose totale peuvent être décelés dans ce liquide au cours des vingt-quatre premiè-

res heures, d'où le grand intérêt dans le traitement des infections urinaires.

La terramycine est excrétée également en quantité importante par les fèces. Chez l'homme, on retrouve 60 microgrammes de terramycine pour une dose de 0,50 g administrée *per os*.

Enfin, l'élimination se fait également par la bile. Il s'établit donc un cycle entéro-hépatique qui expliquerait une certaine lenteur de l'élimination par l'organisme.

4) *Toxicité et tolérance.*

La toxicité de la terramycine aux doses thérapeutiques est à peu près nulle. Aux doses élevées, la toxicité varie avec le sel utilisé.

Des expériences très poussées ont été faites par S. Y. Pan, J. C. Reilly et collaborateurs. Elles montrent que, pour les voies orales et sous-cutanées, la toxicité du sel sodique est deux ou trois fois plus grande que celle du chlorhydrate, tandis que, pour la voie intraveineuse, la toxicité de ces deux sels est à peu près égale.

D'une façon générale, la tolérance chez l'animal est remarquable. Par la voie orale, la dose létale (L—D 50) pour la souris est voisine de 0,720 g par kilogramme, ce qui correspond, pour un homme de soixante-dix kilos, à une dose unique de 50 grammes.

Les auteurs cités ci-dessus ont injecté à trois chiens, par voie intraveineuse, une dose de 80 mg par kilogramme de sel sodique sans obtenir d'accident fâcheux.

— Un chien ayant reçu une dose de 120 mg par kilogramme de ce même sel par voie intraveineuse, est mort quatre jours après l'injection. Entre le moment de l'injection et la mort, ce chien but de l'eau, mais ne mangea pas. A l'autopsie, les lésions macroscopiques étaient insignifiantes, les lésions microscopiques se limitaient à une légère dégénérescence graisseuse du foie.

— Trois chiens reçurent par jour, pendant cinq jours consécutifs, 50 mg/kg de chlorhydrate de terramycine dans la même veine, une numération des globules rouges et des globules blancs avant et après ces injections montre qu'il n'y avait aucune modification. Toutefois, dans les trois jours qui suivirent cette expérience, les trois chiens prirent peu de nourriture et l'un même mourut le quatrième jour. A l'autopsie, on ne trouva qu'une légère dégénérescence graisseuse du foie.

Dans toutes ces expériences, les doses utilisées étaient au minimum cinq fois supérieures aux doses thérapeutiques.

Des doses élevées, administrées pendant plusieurs mois, ont été supportées par l'animal sans dommage fonctionnel ou anatomique pour le foie, les reins, la moelle osseuse. Ainsi, des chiens ont reçu *per os* des doses allant de 80 à 400 mg/kg pendant plus de cinquante jours sans dommage.

— Quatre chats, recevant 200 mg par kilogramme et par jour de chlorhydrate de terramycine par voie orale, étaient absolument normaux après quarante-deux jours.

S. Y. Pan, J. C. Reilly et collaborateurs ont

étudié l'action de la terramycine sur les appareils respiratoires, circulatoires et urinaires. Ils ont montré que l'injection lente, par voie intraveineuse, d'une seule dose de 100 mg/kg de chlorhydrate de terramycine, ne provoque pas de modifications de la pression artérielle. Quand la vitesse d'injection augmente, on note une légère chute de la pression artérielle. Enfin, quand la vitesse d'injection atteint 50 mg par kilogramme et par minute, une dose de 20 mg/kg entraîne une chute importante mais transitoire de la pression artérielle.

L'injection intraveineuse d'une dose subléthale d'un sel de terramycine provoque d'abord une forte excitation, puis une gêne respiratoire accompagnée accessoirement d'une prostration qui dure environ cinq minutes.

L'effet de la terramycine sur la fonction reinale est étudié sur des rats. Les auteurs montrent que le taux d'albumine n'est pas modifié, mais que l'antibiotique entraîne d'abord un ralentissement de la diurèse. Cependant, au bout de six heures, les animaux traités ont fourni plus d'urine que les autres.

Aux doses thérapeutiques, cette modification de la diurèse est très réduite.

D'une façon générale, la terramycine ne détermine, aux doses thérapeutiques, aucun phénomène d'intolérance. Aux doses fortes, par la voie orale, on peut noter quelques troubles gastro-intestinaux, surtout au début du traitement : nausées, vomissements, fluidité des selles.

Les troubles digestifs sont les plus fréquents.

mais il est très rare qu'ils obligent à un arrêt du traitement. Certains auteurs ont proposé, pour calmer les troubles digestifs, d'administrer la terramycine avec un gel d'hydroxyde d'alumine ; mais celui-ci diminue la vitesse d'absorption intestinale de l'antibiotique et atténue son activité. Exceptionnellement, après un traitement prolongé par la voie orale, on voit apparaître de la stomatite, de la gingivite ou de la glossite. Il est recommandé alors d'administrer un complexe « vitamine B ».

Localement, la terramycine n'est pas irritante. Elle le devient pour le cul-de-sac conjonctival du lapin quand les solutions titrent entre 0,5 et 1 % de sel sodique ou de chlorhydrate.

— Les injections intraveineuses répétées de solutions à 5 ou 10 % dans la même veine, provoquent souvent des phlébites ; mais, avec des solutions moins concentrées et en faisant attention à ne pas imprégner les tissus périveineux, on ne craint rien.

— Les suspensions aqueuses de terramycine en intramusculaire provoquent des réactions locales moins sévères et moins prolongées que le sel sodique et le chlorhydrate.

IV. — Propriétés antimicrobiennes

La terramycine est douée d'une intense activité antimicrobienne pour de nombreux groupes de bactéries pathogènes gram positif et gram négatif, aérobies ou anaérobies, et son pouvoir s'étend à des classes de microbes jusqu'ici peu sensibles aux antibiotiques : spirochètes, rickettsies, nombreux ultra-virus protozoaires et champignons.

Voici un tableau des principaux agents pathogènes des maladies animales déjà reconnus sensibles à l'action de la terramycine.

Bactéries Gram positif.

Streptocoques	*(S. hemolyticus, S. viridans, S. agalaxiae, S. equi.)*
Staphylocoques. . . .	*(S. aureus.)*
Microcoques	*(M. mastidis gangrenosae ovis.)*
Bacille pyogène. . . .	*(Corynobacterium pyogenes.)*
Bacille perfringens.	*(Clostridium welchii.)*
Bactéridie charbonneuse . . .	*(Bacillus anthracis, B. de Davaine.)*
Bacille de Koch. . . .	*(Mycobacterium tuberculosis.)*
Bacille du rouget. . .	*(Erysipelothrix rhusiopathiae.)*

Bactéries Gram négatif :

Colibacille.	*(Escherichia coli.)*
Pasteurella.	*(P. multiseptica : boviseptica, suiseptica, aviseptica.)*
Salmonella.	*(S. suiseptifer, S. abortus equi, S. enteridis.)*
Bacille de la typhose et de la pullorose aviaire	*(Bacterium gallinarum* et *B. pullorum.)*

Shigella. . . . . *(Shigella equirulis.)*
Brucella. . . . . *(B. abortus bovis, B. abortus suis, B. melitensis.)*
Bacille de la nécrose *(Corynebacterium necrophorum, B. de Schmorl.)*
Bacille pyocyanique *(Pseudomonas aeruginosa.)*
Bacille de Lignières *(Actinobacillus lignieresi.)*

CHAMPIGNONS :

Actinomyces. . . . . *(Act. bovis, Act. israeli.)*

PROTOZOAIRES :

Amibes. . . . . *(Entamoeba histolytica, dyssenteriae.)*
Coccidie. . . . . *(Eimeria zurni du veau.)*
Histomonas . . . . . *(H. meleagridis.)*

SPIROCHÈTES :

Tréponème de la syphilis du lapin.
Leptospire de l'ictère infectieux du chien, de la maladie de Stuttgart.

RICKETTSIES :

Virus a grosse et moyenne molécule.
(Etudes actuelles sur plusieurs ultra-virus des affections animales.)

V. — MODE D'ACTION

Malgré le nombre infini des recherches effectuées par les savants des différents pays du monde pour déterminer le mode d'action des substances

antibiotiques, les explications qui nous sont données sont encore bien imprécises, de nombreuses théories sont émises.

Hobby, Lenert, Pikula, Kiseluk et Hudders affirment que l'activité de la terramycine est essentiellement bactériostatique. On peut cependant observer, dans certaines conditions, une activité germicide. L'effet produit aparaîtra après une phase de latence si le milieu contient peu de bactéries ou une teneur en antibiotique peu élevée.

Hirsch étudie le mécanisme d'action de la terramycine à partir du taux de respiration des bactéries en fonction du temps. Il obtient une courbe qui, après un fléchissement initial, se maintient ultérieurement à un niveau invariable. On est donc en présence d'un effet surtout bactériostatique.

Goret, Joubert et Saurat étudient le mécanisme des sulfamides et des sécrétions fongiques. Ils déterminent l'importance du rôle physiologique de certains métabolites assurant l'assimilation d'éléments nutritifs indispensables à la pullulation microbienne.

Le mode d'action de la terramycine est complexe, disent Pratt et Dufrenoy. Cependant, la terramycine offre de multiples analogies avec l'auréomycine, et il est permis de penser que, comme celle-ci, elle inhibe les métabolites bactériens responsables de la phosphorylation. C'est donc ce qu'ont démontré Miura, Nakamura, Matsodaira et Koneiji à l'aide de la culture de staphylocoques. Or, les métabolites de la phosphorylation constituent une partie essentielle du potentiel pro-

liératif bactérien. La terramycine serait donc bien surtout bactériostatique.

Enfin, Levaditi étudie les caractères morphologiques et tinctoriaux des divers germes soumis à l'action du chlorhydrate de terramycine. Il conclut lui aussi en faveur d'une action bactériostatique de la terramycine, tout en faisant remarquer que, dans certaines conditions, l'antibiotique s'attaque aux divers constituants du corps microbien : membrane limitante, cytoplasme, équipement nucléaire.

En conclusion, il semble donc bien établi que l'action de la terramycine consiste essentiellement en l'inhibition du potentiel prolifératif des germes soumis à son action. Dans certaines conditions, l'action bactériostatique peut être suivie d'une dévitalisation totale des bactéries réceptives.

VI. — Résistance a la terramycine

A la suite de nombreuses expériences, il semble que la terramycine soit capable de créer des mutants résistants. Mais, à la différence des autres antibiotiques actuellement connus, son pouvoir d'accoutumance est en général faible et limité. A la lumière de l'expérimentation, il semble que cette résistance s'établisse suivant un processus identique à celui de la pénicillino-résistance : les mutants résistants se créent par sélection entre des unités microbiennes normales et d'autres unités possédant d'emblée un potentiel de résistance

supérieur. On obtient ainsi une population de germes plus ou moins réfractaires.

Mais existe-t-il aussi une résistance croisée, c'est-à-dire, d'après LEVADITI, « un état réfractaire conféré à des bactéries simultanément à l'égard d'un antibiotique donné et à l'égard d'antibiotiques différents de celui-ci, par passages en présence de concentrations croissantes de ce dernier » ?

GOCKE et FINLAND notent des exemples de résistance croisée entre l'auréomycine et la terramycine, fait d'ailleurs prévisible quand on songe à l'identité de la formule chimique de ces deux produits.

Des constatations analogues sont rapportées par divers auteurs pour l'auréomycine, le chloramphénicol, la terramycine, pénicilline G, streptomycine.

VII. — VOIES D'ADMINISTRATION

— La terramycine peut être administrée *per os* sous deux formes différentes :

1° Capsules dosées à 50 mg, 100 mg et 250 mg de chlorhydrate de terramycine ;

2° Dragées dosées à 250 mg de terramycine base amphotère).

— Dans les cas graves, lorsqu'on veut agir rapidement, on peut utiliser la voie intraveineuse.

La terramycine intraveineuse est un mélange sec de chlorhydrate cristallisé et de glycinate sodique qui joue le rôle de substance tampon. On utilise comme solvant soit de l'eau distillée, soit du sérum

glucosé, soit du sérum salé physiologique. Cette terramycine est utilisable surtout chez les grands animaux et aussi, éventuellement, chez les petits animaux. L'injection doit être faite strictement dans la veine afin d'éviter les accidents de phlébite ou périphlébite.

— La terramycine peut être utilisée par la voie intramusculaire. Il s'agit d'un chlorhydrate de terramycine, présenté à l'état sec, et que l'on dilue dans de l'eau distillée, soit dans des solutions de sel ou de glucose. La concentration doit être de l'ordre de 25 mg/cm^3 pour les animaux des petites espèces. Cette terramycine est indiquée pour les injections intramusculaires profondes.

Il existe également :

— La terramycine gynécologique sous forme de tablette.

— La terramycine ophtalmique dosée à 0,50 g de chlorhydrate par 5 cm^3 de pommade.

— La terramycine intramammaire, onguent dosé à 60 mg de terramycine par gramme de pommade.

— La terramycine dermique, pommade dosée à 30 mg de terramycine par gramme de pommade.

VIII. — Posologie

Celle-ci doit tenir compte de la nature et de la gravité de la maladie. Les doses journalières peuvent être modifiées légèrement, suivant les cas qui sont présentés.

— *Per os*, la dose admise pour les animaux des petites espèces varie de 50 à 100 mg par kilogramme

de poids vif et par jour. Cette dose doit être fractionnée en trois ou quatre prises par jour. Pour les grands animaux, la dose à administrer *per os* est de l'ordre de 10 à 20 mg par kilogramme de poids vif et par jour.

La voie intraveineuse nécessite pour les chiens et les chats une dose journalière de 10 mg par kilogramme de poids vif administrée de préférence en deux fois. Cependant, de bons résultats ont été obtenus, à cette dose, avec une seule intervention par jour.

Pour les grands animaux, la dose à injecter en intraveineuse est de l'ordre de 2 à 4 mg par kilogramme d'animal et par jour, ceci en une ou deux interventions. Cette dose peut être légèrement augmentée.

— Pour la voie intramusculaire, les doses sont les suivantes :

1° 2 à 4 mg par kilogramme d'animal et par jour pour les grands animaux ;

2° 10 mg par kilogramme et par jour pour les chiens et les chats, de même que pour les jeunes porcs et les agneaux.

IX. — Indications thérapeutiques

La terramycine est indiquée dans toutes les affections microbiennes banales ou spécifiques dues aux germes pathogènes sensibles à cet antibiotique et notamment dues aux streptocoques, staphylocoques, pyogènes, perfringens, colibacille, pasteurella, salmonella, brucella, etc., que l'on rencontre :

— dans les mammites, vaginites, métrites, infections *post partum;*

— dans les sinusites, laryngites, bronchites, pneumonies, pleuro-pneumonies ;

— dans les gastro-entérites ;

— dans les néphrites, cystites ;

— dans les septicémies des jeunes, les infections ombilicales ;

— dans les complications des affections à ultravirus spécifique, fièvre aphteuse, variole, peste, maladie de Carré, gastro-entérite infectieuse du chat ;

— dans les plaies et dans les processus suppuratifs, abcès, fistules, affections du pied, mal de garrot, etc.

Attardons-nous un peu plus longuement sur l'action de la terramycine dans les infections à ultravirus.

Dans l'herpès simple et l'herpès Zoster, certains auteurs affirment avoir obtenu quelques résultats. Levaditi et Vaisman, au contraire, ne reconnaissent à la terramycine aucune efficacité dans ces maladies.

Lépine et Pavilanis ont montré que la terramycine est sans action dans la rage.

Par contre, Levaditi et Vaisman reconnaissent à la terramycine une certaine efficacité dans la grippe. Ils contaminent des souris par voie nasale. Dans le lot témoin, toutes les souris meurent. Dans le lot de souris traitées par la terramycine à la dose de 10 mg par jour, 40 % des animaux survivent.

Pessin et Joran guérissent quinze cas de maladie de Carré à localisation respiratoire, alors que

Lorber fait les mêmes constatations, mais signale l'échec de la thérapeutique terramycinique contre les localisations cérébrales de cette maladie.

Antelyes préconise la posologie suivante dans la thérapeutique de la maladie du jeune âge :

— 50 mg par kilogramme et par jour, en deux ou trois prises orales toutes les huit à douze heures ; ou alors :

— 10 mg par kilogramme et par jour, en une seule injection veineuse, il a pu ainsi obtenir cinq cas de guérison, en deux à six jours, après échec de la pénicilline ou de la streptomycine.

X. — Conclusion

L'ensemble des faits exposés dans ce chapitre permet de classer la terramycine parmi les antibiotiques de tout premier ordre, tant en ce qui concerne la faiblesse de son potentiel de résistance et son absence de toxicité aux doses thérapeutiques.

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

RECUEILLIES A LA CLINIQUE
DU DOCTEUR VÉTÉRINAIRE A. M., A LOURDES

Chatte noire, un an, appartenant à M^me^ L..., 28, avenue du Maréchal-Foch, Lourdes, présentée à la clinique le 28 octobre 1960.

L'animal, depuis deux jours, présente de l'anorexie, des vomissements, de la diarrhée. Sa température est de 40,6 degrés. Le traitement consiste en l'injection intramusculaire de 20 mg de terramycine et de 20 cm^3 de sérum glucosé ainsi que 20 cm^3 de sérum salé sous la peau.

Le 30 octobre, l'animal est ramené à la clinique. Sa température est de 38,6 degrés. Les symptômes morbides ont disparu.

Le traitement suivant est fait : injection de 20 cm^3 de sérum glucosé et 20 cm^3 de sérum physiologique en sous-cutanée.

La guérison est confirmée par la suite.

OBSERVATION N° 2

Chatte, neuf mois, de robe blanche, appartenant à M. C..., 3, rue des Halles, Lourdes.

Présenté à la clinique le 10 novembre 1960, l'animal souffre depuis trois jours de diarrhée. Sa température est de 40,4 degrés. Mais il ne présente pas de signe de déshydratation et continue à s'alimenter légèrement.

Traitement : terramycine 15 mg en injection intramusculaire, sérum glucosé 20 cm^3 et sérum salé 20 cm^3 en sous-cutanée.

Le 26 janvier, sa température est de 39,2 degrés. Le traitement suivant est prescrit :

Une demi-dragée de terramycine dosée à 250 mg à faire prendre, enrobée dans un morceau de viande, matin et soir, jusqu'à guérison.

Le 13 novembre, le propriétaire nous apprend que l'animal est guéri.

OBSERVATION N° 3

Chat de six mois appartenant à M^me^ M..., 50, route de Pau, Lourdes, présenté à la clinique le 1^er^ décembre 1960.

L'animal présente depuis trois jours les symptômes suivants : vomissements bilieux répétés. Lorsqu'il est présenté, sa température est de 37,5 degrés.

Le traitement suivant est institué : injection intramusculaire de 15 mg de terramycine et de 20 cm^3 de sérum glucosé ainsi que 20 cm^3 de sérum salé, en sous-cutanée.

Il est conseillé à la propriétaire de tenir l'animal au chaud et de lui administrer du café sucré.

L'après-midi, l'animal est visité. Il agonise et le thermomètre n'accuse aucune montée de la colonne de mercure. Il mourra pendant la nuit.

Dans un tel cas, traité de façon tardive, l'animal étant déjà en hypothermie, tout traitement était voué à l'échec.

OBSERVATION N° 4

Chat, un an, tigré, appartenant à M^me^ S..., 2, rue Notre-Dame, Lourdes.

Présenté le 5 janvier 1961, l'animal depuis deux jours souffre de vomissements répétés, d'anorexie, d'abattement : il offre des signes marqués de déshydratation et sa température est de 40 degrés.

Le traitement consiste en l'injection de 20 mg de terramycine en intramusculaire et de 20 cm^3 de sérum glucosé et de 20 cm^3 de sérum physiologique sous la peau.

Le lendemain, la température est tombé à 39 degrés. Le même traitement est pratiqué.

Le 9 janvier, le propriétaire nous téléphone que l'animal est guéri.

OBSERVATION N° 5

Chat, dix mois, fauve, appartenant à M. R..., route du Bourg, Lourdes.

Le 2 février, l'animal est présenté à la clinique. Il est abattu et il ne mange pas. Sa température

est de 40,5 degrés. Il a en outre une diarrhée nauséabonde.

Le traitement consiste en l'injection intramusculaire de 20 mg de terramycine et en l'injection sous-cutanée de 20 cm^3 de sérum physiologique et de 20 cm^3 de sérum glucosé.

Les 3, 4 et 5 février, l'état semble favorable, puis, le 5 au matin, l'animal est de nouveau prostré et sa température atteint 40,6 degrés. Le traitement est repris en association avec la streptomycine à la dose de 0,50 g par jour.

La guérison est obtenue en trois jours.

Il y a donc eu rechute, certainement due à un arrêt prématuré de la thérapeutique antibiotique.

OBSERVATION N° 6

Chat, cinq mois, blanc et noir, appartenant à Mme L..., 5, avenue Hélios, Lourdes, est amené à la clinique le 17 février 1961.

L'animal présente depuis deux jours les symptômes suivants : vomissements bilieux incoercibles, perte de la souplesse de la peau, température 39,6 degrés.

L'animal reçoit 20 mg de terramycine en intramusculaire et 20 cm^3 de sérum glucosé et 20 cm^3 de sérum physiologique en sous-cutanée. Le lendemain, la température a légèrement baissé, l'état général s'est sensiblement amélioré. Le même traitement est fait.

En outre, il est conseillé à la propriétaire de faire prendre de force, dans un peu de lait, un

demi-comprimé de terramycine, dosée à 250 mg, matin et soir, et ceci jusqu'au complet rétablissement de l'animal.

Le 22 février, l'animal est complètement guéri.

OBSERVATION N° 7

Chat, six mois, blanc, appartenant à M^me^ C..., 60, rue du Fort, Lourdes, présenté à la clinique le 1^er^ mars.

Depuis la veille, l'animal est atteint de vomissements bilieux répétés : il est très abattu, sa température est de 40 degrés.

Une injection de 20 mg de terramycine en intramusculaire, ainsi que 20 cm^3 de sérum glucosé et 20 cm^3 de sérum physiologique en sous-cutanée est pratiquée.

Le lendemain, la température est de 39,2 degrés. Une nouvelle injection de terramycine est pratiquée. Il est conseillé à la propriétaire de faire prendre à l'animal de la terramycine par la voie orale jusqu'à la guérison complète.

Le lendemain, le propriétaire nous apprend que la température est tombée à 38,4 degrés. Quelques jours plus tard, la guérison est confirmée.

OBSERVATION N° 8

Chat, un an, noir, appartenant à M^me^ A..., 5, rue Pasteur, Lourdes, est présenté à la clinique le 20 avril 1961.

L'animal manifeste une hyperthermie de 40,5

degrés. La prostration, les vomissements, la diarrhée et la déshydratation permettent le diagnostic. L'animal reçoit 20 cm^3 de sérum glucosé et 20 cm^3 de sérum physiologique sous la peau et 20 mg de terramycine en intramusculaire.

Le 21 avril, la température étant de 38,9 degrés, la propriétaire ne ramène pas l'animal.

Le 22, la température remonte à 40,2 degrés. Une seule injection de terramycine s'est donc avérée insuffisante. Le traitement antibiotique est repris.

Le 23, la température est de 39 degrés, une nouvelle injection de terramycine est pratiquée. Il est prescrit 250 mg de terramycine à faire prendre *per os* en deux prises matin et soir.

Le 24, la température se stabilise à la normale, 38,7 degrés, tandis que tous les symptômes ont régressé. Avec son évolution favorable, nous constatons la guérison définitive du sujet.

OBSERVATION N° 9

Chatte, six mois, blanche, appartenant à M^me^ P..., Cauteret, présentée à la clinique le 6 juin 1961.

Depuis la veille, l'animal ne mange pas, il est prostré, sa température est de 40 degrés.

Le traitement suivant est pratiqué : injection de 20 cm^3 de sérum glucosé et 20 cm^3 de sérum salé sous la peau et de 20 mg de terramycine en intramusculaire.

La propriétaire habitant loin et ne pouvant ramener son animal le lendemain, il est prescrit

250 mg de terramycine à faire prendre par la voie buccale en deux prises matin et soir. Le lendemain, la propriétaire téléphone que l'animal a vomi le demi-comprimé qu'elle lui avait fait ingérer le matin. Il lui est conseillé de faire absorber l'antibiotique dilué dans le lait. Le 8 juin, la propriétaire retéléphone que, malgré sa dilution dans le lait, la terramycine est rejetée. L'animal est alors abandonné à lui-même. Il meurt le 10 juin d'une complication hépato-rénale décelée à l'autopsie.

Nous enregistrons là un échec partiel du traitement par la terramycine. Les vomissements et l'éloignement de la propriétaire ayant rendu le traitement impossible.

OBSERVATION N° 10

Chat, un an, gris, appartenant à M. R..., 12, rue des Halles, Lourdes, présenté à la clinique le 20 juin 1961.

L'animal est malade depuis quelques jours. La veille, son état s'est subitement aggravé. Le cortège symptomatique est banal : vomissements, diarrhée, abattement, température 41,1 degrés. Il subit l'injection de 20 cm^3 de sérum glucosé et 20 cm^3 de sérum physiologique, ainsi que de 1 gramme de streptomycine.

Le 21 juin, la température est de 41 degrés et il n'y a aucune amélioration. L'animal reçoit alors 25 mg de terramycine en intramusculaire et 50 cm^3 de sérum glucosé sous la peau.

Le 22 juin, la température est de 38,6 degrés.

Le même traitement que le 21 est fait. En outre, il est conseillé au propriétaire de faire prendre par la voie buccale une dragée de terramycine dosée à 250 mg répartie en deux prises matin et soir, et ceci pendant quelques jours.

Le 25 juin, le propriétaire confirme la guérison totale de l'animal.

Il y a donc lieu de considérer dans ce cas un effet supérieur à celui de la streptomycine.

OBSERVATION N° 11

Chat noir, deux ans, appartenant à M^me^ A..., 26, rue du Sacré-Cœur, Lourdes, présenté à la clinique le 10 juillet 1961.

L'animal est malade depuis deux jours. Les troubles ont débuté par une diarrhée, les vomissements furent rares, la température atteint 39,7 degrés.

Le traitement consiste en l'injection de 25 mg de terramycine en intramusculaire et en l'absorption de 250 mg de terramycine en deux prises matin et soir.

Le surlendemain, l'état de l'animal est stationnaire. Le même traitement est pratiqué. Le 13 juillet, la température est de 39 degrés. La terramycine par la voie orale continue à être administrée.

Le 15 juin, l'animal est complètement guéri.

OBSERVATION N° 12

Chat, onze mois, appartenant à M^me^ B..., 13, rue Notre-Dame, Lourdes, présenté à la clinique le 16 août 1961.

Absente depuis le 9 août, la propriétaire trouve en rentrant l'animal fortement abattu, prostré. Le thermomètre accuse 36,7 degrés : l'état général est très gravement atteint et les réactions sont faibles.

Le traitement suivant est fait : injection de 20 cm^3 de sérum glucosé et de 20 cm^3 de sérum salé sous-cutané, ainsi que de 25 mg de terramycine en intramusculaire.

Le lendemain, l'amélioration est sensible. La température est remontée à 37,8 degrés. Le même traitement est renouvelé.

Le 18 août, la température atteint 38.3 degrés. L'animal commence à s'alimenter légèrement. Il est prescrit de faire prendre pendant un jour une dragée de terramycine dosée à 250 mg répartie en deux prises matin et soir.

Dès le 19 août, la guérison est totale.

OBSERVATION N° 13

Chatte, sept mois, race commune, appartenant à M. N..., rue du Maréchal-Lyautey, Lourdes, présentée à la clinique le 1^er^ septembre 1961.

Depuis deux jours, l'animal souffre de vomissements répétés. L'abattement et les signes de déshydratation ne sont pas très marqués. La température est de 40,6 degrés.

Le traitement habituel est pratiqué : terramycine 15 mg, sérum glucosé 20 cm^3, sérum physiologique 20 cm^3.

Le 2 septembre, aucune amélioration n'est constatée ; les vomissements n'ont pas cessé et la température est de 40,5 degrés. Le même traitement que la veille est pratiqué.

Le 3 septembre, la température est de 40 degrés, l'état est stationnaire. Devant l'échec de la terramycine, 50 cg de streptomycine sont injectés sous la peau.

Le lendemain, 50 cg de streptomycine sont de nouveau administrés et la température redescend à la normale.

La guérison sera confirmée par la suite.

Dans ce cas, on assiste à un échec de la terramycine et à une guérison par la streptomycine.

Conclusions liées aux observations

L'utilisation de la terramycine chez le chat offre deux avantages importants :

— la toxicité faible,

— la facilité d'administration.

1) Toxicité

Il était à craindre, au prime abord, le comportement d'une espèce, aussi sensible que le chat, vis-à-vis de la terramycine. Or, dans ces observations, les animaux ont reçu 250 mg de terramycine par la voie orale et ont supporté très bien de telles doses ; et il n'a été constaté aucun accident digne d'être relaté. La dose courante de 50 mg par kilogramme peut donc être largement dépassée. Un excès dans la posologie risque d'être inutile, mais non dangereux.

2) Voies d'administration

La voie veineuse est interdite chez le chat. Non seulement la ponction de la veine sous-cutanée médiane est particulièrement difficile sur des sujets aussi peu dociles, mais la lenteur obligatoire de l'injection exposait à des accidents inévitables

provoqués par les moindres mouvements de défense. Reste la voie buccale et la voie intramusculaire.

La voie intramusculaire n'offre aucune difficulté. Il faut noter cependant qu'au point d'injection il se créait une réaction inflammatoire entraînant une boiterie de l'animal, ceci faisant un mauvais effet vis-à-vis d'un propriétaire non averti.

Les difficultés qu'eurent P. CAZAUBON avec l'auréomycine et M. J. LAURENT avec la streptomycine furent déjouées. Les auteurs avaient de la peine à faire retenir le médicament qu'ils avaient fait ingérer aux animaux. Les vomissements dus à la gastrite entraînaient un rejet de l'antibiotique.

Avec la terramycine, la voie intramusculaire permettant un traitement d'attaque, la voie orale n'est empruntée que lorsque les symptômes commencent à s'amender et que les vomissements sont tarris. Le traitement buccal devant être considéré surtout comme complémentaire du traitement parentéral. En prolongeant l'action de la terramycine parentérale, la terramycine orale consolide la guérison et évite les récidives.

Malgré ces avantages, nous avons pu constater cependant des échecs et des rechutes.

Deux cas de rechute furent constatés. Ce sont les observations n° 5 et n° 8. Le traitement avait été interrompu à cause d'une baisse fugitive de la température ; mais, dès le lendemain, l'animal manifestait de nouveau des symptômes alarmants. Une reprise du traitement a de nouveau enrayé l'évolution. Il faut donc toujours administrer de

la terramycine par la voie orale pendant au moins un jour après la cessation des symptômes.

Trois échecs furent enregistrés parmi ces observations.

Le deuxième (observation n° 9), n'est qu'un échec partiel ; il a été impossible de poursuivre le traitement.

Le premier (observation n° 3), est constitué par la mort d'un sujet dont le traitement fut commencé en phase d'hypothermie. Nous pouvons même dire qu'il se trouvait déjà en phase pré-agonique.

Le troisième (observation n° 13), est un échec vrai. La terramycine a été inefficace. La guérison a été obtenue par la streptomycine.

Par contre, l'observation n° 10 enregistre un succès de la terramycine là où une injection de streptomycine n'avait donné aucun résultat.

Il est également intéressant de noter la guérison du sujet n° 12, dont la quérison s'est effectuée alors qu'il était déjà en hypothermie.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au terme de cet essai, nous pouvons conclure à l'efficacité de la terramycine dans le traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat. En gros, elle nous réserve 80 à 90 % de succès.

Cependant, le traitement devra être précoce pour éviter l'installation des lésions intestinales ou hépato-rénales irréparables. De plus, chez les jeunes chats de trois à quatre mois, la phase d'hypothermie survient rapidement ; or, à ce stade, il est bien souvent illusoire de commencer un traitement quel qu'il soit.

Enfin, ce traitement devra être soutenu pendant au moins un jour après la régression des symptômes, afin d'éviter les récidives.

Cependant, à ce traitement étiologique, il faudra toujours associer un traitement symptomatique.

La déshydratation doit être énergiquement combattue par l'injection de sérum salé et de sérum glucosé.

Dernier-né des grands antibiotiques, la terramycine peut maintenant figurer en bonne place parmi l'arsenal thérapeutique du vétérinaire.

Vu :
Le Professeur de l'Ecole vétérinaire
rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu :
Le Directeur
de l'Ecole vétérinaire,
P. PONS.

Vu :
Le Président de la thèse,
ANDRIEU.

Vu :
Le Doyen,
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 10 janvier 1962.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ANTELYESES. — Clinical use of terramycin in canine practice. — *Journal of American Veterinary Medical Association*, vol. 69, n° 895, octobre 1951.

BRARD O. — La gastro-entérite infectieuse du chat. Thèse Toulouse, 1931.

BERGGREN. — Oral terramycin use calf and pig secours. — *Veterinary News and Notes*, vol. 2, n 10, octobre 1953.

BICKEL G., PLATTNER H. — Terramycin in therapeuties : clinical observations. — *Schweizerisch Medizinisch Wochenschrift*, 81, n° 1, 1951.

BOND E., LEBEAU L. J., BANIKI J., WOVAK M. — Bacteriological evaluation of terramycin in the traitment of infections conditions of small animals. — College of Veterinary Medecine, University of Illinois, Urbana, avril 1952.

CAZAUBON P. — La gastro-entérite infectieuse du chat. Essai de traitement par l'auréomycine. — Thèse Toulouse, 1953.

DARRASPEN E., FLORIO R., JOUBERT L. — Les sérums salés en médecine vétérinaire. — Vigot, édit., 1949.

DAVIDSON J. L., STOCKING G. G. — Traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat. — *Vet. Med.*, 1952, pp. 99-110.

Despret E. — Les maladies infectieuses du chat. — Thèse Alfort, 1937.

Dumont J. F. S. — La terramycine. Contribution à l'étude expérimentale. — Thèse Toulouse, 1955.

Finley M. — Terramycin, a new antibiotic. — *Science,* 1950, vol. 11.

Goret, Joubert, Saurat. — *Revue de Pathologie comparée,* 1951.

Hobby G. L., Lenert T. P., Pikuto D., Kisebuk M., Hudders M. E. — The antimicrobial action of terramycin. — *Annals of the New York Academy of Sciences.*

Horber M. C. — Clinical results following terramycin therapy in virus diseases. — *Veterinary Medecine,* mars 1952.

Iurcovici B. — Le bactériophage anticolibacillaire dans le traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat. — Thèse Alfort, 1939.

Laham S. — La terramycine. Indications thérapeutiques. — *France médicale,* mai 1951, 50, n° 34.

Laurent M. J. — Essai de traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par la dihydrostreptomycine. — Thèse Toulouse, 1953.

Levaditi C., Vaisman A., Eveno J., Veillet J. — Un nouvel antibiotique, la terramycine. — *Produits pharmaceutiques,* novembre 1950, vol. 5, n° 11, p. 465.

Lombard. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la gastro-entérite infectieuse du chat. *Rev. Méd. Vét.* (Toulouse-Lyon), 1934.

Louantier B. — La terramycine. Ses indications en médecine vétérinaire. — Thèse Alfort, 1956.

Malet. — Essai de traitement des gastro-entérites du chien et du chat par une bactériothérapie lactique. — Thèse Toulouse, 1949.

Monet. — Essai de traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par la carboxysulfamidochrysoïdine. — Thèse Alfort, 1938.

Pan S. Y., Reilly J. C., Halley T. V., Richard G. H. et collaborateurs. — The pharmacology of terramycin. — *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, juin 1950, p. 234.

Robin V., Charton A. — Traitement de la gastro-entérite infectieuse du chat par les phénylsulfamides. — *Recueil de Médecine vétérinaire*, Alfort, 1939.

Verge J., Cristoforoni N. — La gastro-entérite infectieuse du chat est-elle due à un virus filtrable ? — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 23 juin 1928.

Welch H., Hendrick F. D. — Adsorption, excretion and distribution of terramycin. — *Annals of the New York Academy of Sciences*, septembre 1950, 53, p. 253.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

PREMIÈRE PARTIE

LA GASTRO-ENTÉRITE INFECTIEUSE DU CHAT

I. — *Définition, épidémiologie, aire géographique* 11
II. — *Historique* 12
III. — *Espèces affectées, réceptivité* 13
IV. — *Symptômes* 13
V. — *Lésions* 15
VI. — *Pronostic* 16
VII. — *Diagnostic* 17
1) Le diagnostic clinique 17
2) Le diagnostic différentiel 17
VIII. — *Etio-pathogénie* 19
A. L'agent microbien 19
B. L'aspect humoral 20
IX. — *Les traitements* 21
A. Symptomatique 22
B. Etiologique 22
X. — *La prophylaxie* 24
1. L'immunisation active 24
2. — passive 24
3. — mixte 24

Deuxième partie

La terramycine

Historique. 27

I. — *Propriétés physiques*. 28
II. — *Composition chimique*. 29
III. — *Propriétés biologiques* 30
1. Absorption. 30
2. Diffusion dans l'organisme. 32
3) Elimination. 32
4. Toxicité et tolérance. 33
IV. — *Propriétés antimicrobiennes*. 36
V. — *Modes d'action*. 38
VI. — *Résistance à la terramycine*. 40
VII. — *Voies d'administration*. 41
VIII. — *Posologie*. 42
IX. — *Indications thérapeutiques*. 43
X. — *Conclusion*. 45

Troisième partie

I. — *Observations*. 47
II. — *Conclusions liées aux observations*. . . . 57

Conclusions générales. 61

Bibliographie. 63

Dépôt légal : 1e trim. 1962 — Aa 375

Imp. Toulousaine (Vve LION), 16, rue Lakanal — TOULOUSE